Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Bonn.
Direktor: Professor Dr. Siebke.

„Die Ausscheidung gonadotropen Wirkstoffes nach Zufuhr von Prolan."

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn.

Vorgelegt am 14. Dezember 1937

von

Aenne Millard

aus Köln.

Druck von H. Trapp, Bonn, Stiftsgasse 11 / 1938.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Rupp.

Korreferent: Prof. Dr. Siebke.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546405_0116

In der Therapie mit Follikelhormon hat früher die Frage eine große Rolle geſpielt, wieviel Einheiten dieſes Hormons nach Zufuhr per os den Körper wieder verlaſſen. (S i e b k e, Gyn. Kongreß 1933 Berlin.). Man äußerte gelegentlich die Anſicht, daß die Hormonmengen, die im Harn wiedergefunden wurden, ſozuſagen am Erfolgsorgan vorbeigelaufen ſeien und erklärte daher Doſen, die eine ſtärkere Erhöhung der Follikelhormonausſcheidung im Harn bewirkten, für übermäßig hoch. In der Folgezeit verloren dieſe Stimmen aber immer mehr an Gewicht, und es gibt heute kaum einen Gynäkologen, der bei der Therapie mit Follikelhormon die Ausſcheidung dieſes Hormons im Harn beſtimmt. Die Praxis hat auch gezeigt, daß dies unnötig iſt, und daß man ſich in der Indikationsſtellung ſehr wohl nur nach dem geſamten kliniſchen Bild richten kann, ohne auf die zeitraubenden Hormonſpiegel-Unterſuchungen zurückgreifen zu müſſen.

Während die Therapie mit Follikelhormon von Jahr zu Jahr beſſere Grundlagen gewinnt und auch immer erfolgreicher angewandt wird, tritt die Behandlung mit gonadotropem Hormon mehr und mehr in den Hintergrund. Wir haben einſehen müſſen, daß die Ovarialinſuffizienz mit Amenorrhoe keineswegs ſo prompt auf die Verabreichung von Prolan-Präparaten aus Schwangerenharn (welche das gonadotrope Prinzip enthalten) anſprach, wie man es ſich urſprünglich in Analogie zum Tierverſuch (Aſchheim-Zondek-Reaktion) vorgeſtellt hatte.

Die Therapie mit Follikelhormon hat ihren großen Aufſchwung genommen durch die Löſung der Doſierungsfrage, dies iſt bisher in der Geſchichte der Behandlung mit gonadotropem Hormon nicht eingetreten: Jetzt wie vor Jahren ſind dieſe Hormone in Ampullen zu 100 und 500 Ratten-Einheiten (RE) im Handel, während die Konzentration der Follikelhormonpräparate von wenigen Mäuſe-Einheiten (ME) auf 50 000, ja 100 000 ME geſtiegen iſt. Gonadotropes Hormon liegt in ſtärkeren Konzentrationen bisher nicht vor,

und darin liegt das Hindernis für den Aufſchwung der Therapie mit dieſem Hormon.

Daß mit dieſem Hormon, wenn es nur in genügend großer Menge zugeführt wird, am Ovar der Frau ſichere anatomiſche Veränderungen erzielt werden können, haben Hamblen und Roß: Arch. Gyn. 163,3 (1937) Trettenero: Riv. Ital. Gynec. 19. 380 (1936) u. a. gezeigt. Damit wurde wahrſcheinlich gemacht, daß auch das Problem der Wirkſamkeit gonadotropen Hormons ein quantitatives iſt.

Wenn demnach folgerichtig in Zukunft eine Erhöhung der Doſen gonadotropen Hormons gefordert werden muß, ſo iſt anzunehmen, daß ſich Stimmen erheben werden, die von unphyſiologiſch großer Zufuhr dieſes Hormons ſprechen, genau wie es vor Jahren beim Follikelhormon der Fall war.

Man könnte dieſen Warnern vorhalten, daß während der Schwangerſchaft bekanntlich große Mengen gonadotropen Wirkſtoffs im Harn ausgeſchieden werden, nämlich pro Tag mehrere Tauſend ME, bei pathologiſcher Schwangerſchaft ſogar 100 000 ME und darüber, und daß deshalb die Steigerung der Zufuhr keineswegs ſchädlich zu ſein brauche. Immerhin iſt aber zuzugeben, daß die Schwangerſchaft ein beſonderer hormonaler Zuſtand iſt, der nicht ohne weiteres mit einem krankhaften Funktionszuſtand der Ovarien verglichen werden kann, wie er immer vorliegen wird, wenn eine Hormontherapie überhaupt berechtigt ſein ſoll. Darum erſchien es notwendig, die Größe der Ausſcheidung gonadotropen Hormons im Verhältnis zur zugeführten Menge bei der geſunden Frau und während eines pathologiſchen Funktionszuſtandes im Ovar zu verfolgen.

Wenn wir dieſe Ausſcheidungswerte kennen lernen wollen, ſo muß man zuerſt wiſſen, wie hoch die Hormonwerte ohne künſtliche Zufuhr ſind. Dieſe liegen nach Zondek zwiſchen 5 und 25 RE pro Tag, wobei die größten Mengen etwa zur Zeit der Ovulation, die niedrigſten um die Menſtruation herum gefunden wurden. Von Katzman und Doiſy werden etwa 5 RE pro Tag angegeben. Hier handelt es ſich um Ratteneinheiten; bei Umrechnung auf Mäuſeeinheiten, von denen in dieſer Arbeit allein die Rede iſt, wür-

den ſich nach Hamburger (Studien uſw. S. 82) zwei- bis dreifach höhere Werte ergeben.

Außerhalb der Schwangerſchaft iſt nur dasjenige gonadotrope Hormon nachweisbar, das im Hypophyſenvorderlappen gebildet wird. Dieſer Wirkſtoff iſt nach den Unterſuchungen von Ewans und vielen anderen nicht mehr identiſch mit dem Stoff, den höchſtwahrſcheinlich die Plazenta in der Schwangerſchaft bildet. In den hier mitgeteilten Verſuchen iſt dieſer allein zur Anwendung gekommen (in Form des „Prolan"-„Bayer"). 1)

Ferner waren mehrere methodiſche Einzelheiten zu bedenken:

1. Wenn die Prolanausſcheidung im Harn groß iſt, ſo können die Werte an dem friſch gelaſſenen Harn beſtimmt werden; iſt ſie aber klein, ſo müſſen Konzentrationsmethoden Anwendung finden, damit das Hormon überhaupt im Harn nachgewieſen werden kann. Solcher Methoden gibt es eine ganze Anzahl: Alkoholfällungsmethode von Zondek, Benzoeſäureverfahren von Katzman und Doiſy, Wolframſäuremethode von Katzman und Doiſy, Pyridinverfahren, alkaliſches Acetonverfahren von Davy und Sevringhans u. a. m. Wir haben allein die Zondekſche Alkoholfällungsmethode mit geringfügiger Abänderung angewendet, die auch Chr. Hamburger bei ſeinen ſorgfältigen Unterſuchungen gute Dienſte geleiſtet hat. Von verſchiedenen Seiten wird der Methode der Vorwurf gemacht, daß ſie nicht alles Hormon erfaſſe (Maſſao Ito, Katzman und Doiſy, Davy und Sevringhans). Doch teilt Hamburger mit, daß er bei Vergleichunterſuchungen Hormonmengen in der Alkoholfällung wiedergefunden hat, die meiſtens näher an 100% als an 50% der tatſächlich vorhandenen Hormonmengen lagen.

   Beſchreibung der Methode:

   Der Harn wird, falls er alkaliſch iſt, mit Eſſigſäure angeſäuert, ſo daß blaues Lakmuspapier ſich rötet; dann verſetzt man ihn mit der 5fachen Menge 96%igen Alkohols und ſchüttelt gut durch,

1) Für die Überlaſſung großer, hochkonzentrierter Verſuchsmengen ſei der Firma „Bayer" auch an dieſer Stelle ergebenſt gedankt.

etwa 10 Minuten. Die Miſchung bleibt 12—24 Stunden im Kalten ſtehen, bis ſich ein Niederſchlag von einer klaren Flüſſigkeit abgeſetzt hat. Dieſe wird mit der Waſſerſtrahlpumpe vorſichtig abgeſaugt, und nun der Reſt durch Hartfilter filtriert. Der Rückſtand trocknet in kurzer Zeit an der Luft; man kratzt ihn ſorgfältig vom Filter ab, da er das Hormon enthält, und nimmt ihn in deſtilliertes Waſſer auf. Das Hormon geht in Löſung; durch Zentrifugieren werden die unlöslichen Ballaſtſtoffe entfernt. Die wäſſrige Hormonlöſung wird mit 4facher Menge Äther verſetzt und gut geſchüttelt. Den Äther läßt man zum größten Teil abfließen, zum kleinen verdunſten und füllt nun die Hormonlöſung mit deſtilliertem Waſſer auf die gewünſchte Flüſſigkeitsmenge auf.

2. Wenn in einem Harn ſchon vor der Prolanzufuhr Hypophyſenvorderlappenhormon nachweisbar war, ſo kamen nach Prolanzufuhr die ausgeſchiedenen Mengen dieſes Hormons hinzu. Nun iſt aus den Unterſuchungen von Ewans und Mitarbeitern bekannt, daß die Kombination von Hypophyſenvorderlappenhormon und plazentarem Hormon nicht nur additative, ſondern potenzierte Wirkung am Nagerovar entfaltet, ſo daß Prolanmengen vorgetäuſcht werden können, die gar nicht im Harn vorhanden ſind. Dieſer Fehler iſt nicht auszuſchalten und muß beim Vergleich der einzelnen Ausſcheidungskurven berückſichtigt werden.

Auswahl der Verſuche:

Als Verſuchstiere benutzten wir infantile weibliche Mäuſe von 6—8 gr Gewicht. Wir nahmen für jeden Titrationsverſuch 3—4 Tiere. Als 1 ME luteiniſierenden Wirkſtoffs (B) wurde diejenige kleinſte Hormonmenge bezeichnet, die bei wenigſtens einem von den 3—4 Tieren die Bildung eines Blutpunktes oder eines Gelbkörpers hervorrief, als 1 ME-Follikelreifungshormon (A) diejenige Menge, die bei einem von drei oder bei zwei von vier Tieren eine Follikelreifung bewirkte, welche den Scheidenabſtrich leukozytenfrei machte (was mindeſtens dem Prooestrus entſpricht). Insgeſamt wurden 555 Mäuſe für die vorliegenden Unterſuchungen verwendet.

I. Die perorale Darreichung von „Prolan“ hat früher eine größere Rolle geſpielt als jetzt, da man inzwiſchen ge-

lernt hat, daß ſie ſo gut wie wirkungslos iſt. Das Hormon, offenbar ein Stoff mit Eiweißcharakter, wird von Säuren und Baſen ſo raſch angegriffen, daß aus dem Magendarmkanal kaum etwas zur Reſorption gelangen dürfte. So konnte Zondek durch Verfütterung von 1400 ME A und B (Hormone des Ovariums und des Hypophyſenvorderlappens, 2. Aufl. S. 516) bei infantilen Mäuſen nur Follikelreifung, keine Gelbkörperbildung auslöſen, was ihm aber bei infantilen Ratten mit 5—700 RE ſicher gelang. Ganz ausſichtslos erſchien daher die Erprobung am Menſchen nicht, um ſo weniger, als die Firma „Bayer" freundlicherweiſe Prolantabletten zur Verfügung ſtellte, deren Oberfläche ſo präpariert war, daß ſich die Dragées nicht ſchon im ſauren Mageninhalt, ſondern erſt im alkaliſchen des Dünndarms auflöſen ſollten; gegen Alkali iſt Prolan etwas widerſtandsfähiger als gegen Säure (Weſtman, Zſchr. Geb. u. Gyn. 110, 11 (1935). Jede Tablette enthielt 4000 RE, was nach unſeren Teſtierungsverſuchen etwa 800 MEA und 400 MEB entſprach.

Es wurden 8 Fälle unterſucht:

1. Frl. E. B.,33 Jahre, kein Partus, kein Abort.
   Regel: alle 4 Wochen, 5—6 Tage, ſehr ſtark.
   Letzte Regel: 6.—12. 6. 36.
   Klin. Diagnoſe: Dysmennorrhoe.
   12. 6. 36. 10.30, 13, 18,30 Uhr je 3 Prolandragées.
   = insgeſ. 7200 ME.
   Der Sammelharn vom 12.—14. 6. 36 erwies ſich im gewöhnlichen Aſchheim-Zondek-Verſuch (A—Z-Verſuch) als frei von gonadotropem Hormon. Größte injizierte Menge: 6×0,3 ccm.
2. Fr. W. B., 45 Jahre, vier Partus, kein Abort.
   Früher: Regel: alle 4 Wochen, 6—8 Tage, ſehr ſtark.
   Jetzt: Dauerblutung ſeit Anfang Mai 1936.
   Klin. Diagnoſe: Status nach Dauerblutung (Glanduläre Hyperplaſie?).
   12. 6. 36. 14.30 5 Prolandragées.
   13. 6. 36. 14.30 und 18.30 je 5 Prolandragées,
   = insgeſamt 12 000 ME.
   Der A—Z-Verſuch mit dem vom 12. 6.—14. 6. 36 gelaſſenen Sammelharn war negativ. Größte injizierte Menge: 6×0,3 ccm.
3. Frl. R. B., 18 Jahre, kein Partus, kein Abort.
   Regel: alle 4 Wochen, 1 Tag, ſehr ſchmerzhaft.

Letzte Regel: 24.—25. 6. 36.
Klin. Diagnoſe: Hypoplaſtiſches Genitale.
4. 7. 36. 13 und 17 Uhr je 5 Prolandragées,
5. 7. 36. 8 Uhr 5 Prolandragées,
= insgeſamt 12 000 M E.
A—Z-Verſuch mit dem vom 4.—6. 7. 36 gelaſſenen Harn war negativ. Größte injizierte Menge: 6×0,4 ccm.

4. Fr. E. F., 42 Jahre, 4 Partus, 2 Aborte.
Früher: Regel: alle 4 Wochen, 3—4 Tage, ſchwach.
Jetzt: Dauerblutung ſeit 22. 6. 36.
Klin. Diagnoſe: Glanduläre Hyperplaſie.
8. 7. 36. 9 und 19 Uhr je 5 Prolondragées.
9. 7. 36. 9 Uhr 5 Prolandragées.
10. 7. 36. 13 Uhr 20 Prolandragées.
11. 7. 36. 14 Uhr 30 Prolandragées.
= insgeſamt 52 000 M E.
Im geſamten vom 8.—14. 7. 36 gelaſſenen Harn ließ ſich mit dem A—Z-Verſuch kein gonadotropes Hormon nachweiſen. Größte injizierte Menge: 6×0,4 ccm.

Die folgenden drei Patientinnen erhielten etwas Tinct. opii simpl., damit der Aufenthalt der Dragées im Darmkanal verlängert wurde.

5. Fr. M. A., 25 Jahre, 1 Partus, kein Abort.
Regel: alle 4 Wochen, 3—4 Tage, mittelſtark.
Letzte Regel: 23.—27. 7. 36.
Klin. Diagnoſe: Adnexerkrankung.
13. 8. 36. 17.30 Uhr 30 Prolandragées und 10 Tropfen Tinct. opii simpl.
14. 8. 36. 17,30 Uhr 30 Prolandragées und 10 Tropfen Tinct. opii simpl.
= insgeſamt 48 000 M E.
A—Z-Verſuch mit dem Sammelharn vom 13.—15. 8. 36 war negativ. Größte injizierte Menge: 6×0,3 ccm.

6. Fr. E. F., 50 Jahre, 5 Partus, kein Abort.
Regel: alle 4 Wochen, 3 Tage, mittelſtark.
Letzte Regel: 18.—24. 7. 36, ſehr ſtark.
Klin. Diagnoſe: verſtärkte Regelblutung, Erosion der Portio.
16. 8. 36. 13 Uhr 30 Prolandragées und 10 Tropfen Tinct. opii simpl.
17. 8. 36. 13 Uhr 30 Prolandragées und 10 Tropfen Tinct. opii simpl.
= insgeſamt 48 000 ME.

In dem Sammelharn vom 16.—18. 8. 36 konnte auch bei zehnfacher Konzentrierung kein gonadotroper Wirkſtoff nachgewieſen werden.

7. Frl. K. T., 18 Jahre, kein Partus, kein Abort.
Regel: alle 4 Wochen, 3—4 Tage, mittelſtark.
Letzte Regel: 25.—31. 7. 36.
Kliniſche Diagnoſe: Hypoplaſtiſches Genitale.
23. 8. 36. 12 Uhr 40 Prolandragées und 10 Tropfen Tinct. opii simpl.
= insgeſamt 32 000 ME.
Die Verſuche mit dem Sammelharn vom 23.—24. 8. 36 waren negativ bei einer Injektionsmenge von 6×0,3 ccm.

8. Fr. W. Sch., 22 Jahre, 2 Partus, kein Abort.
Regel: alle 4 Wochen, 5—6 Tage, ſehr ſtark.
Letzte Regel: 17.—20. 8. 36.
Klin. Diagnoſe: entzündliche Adnexerkrankung.
24. 8. 36. 7 Uhr 40 Prolandragées.
= insgeſamt 32 000 ME.
Der Sammelharn vom 24.—25. 8. 36 wurde 10fach konzentriert. 12 Stunden nach der Einnahme der Prolantabletten wurden der Patientin 5 ccm Serum entnommen. Sowohl die Verſuche mit dem Harn, als auch die Serumverſuche waren negativ. Größte injizierte Harnmenge: 6×0,3 ccm, größte injizierte Serummenge: 6×0,2 ccm.

Wenn ſich damit ſelbſt nach Einnahme von 65 Dragées = 52000 ME oder 260 000 RE Prolan kein Hormon im Harn nachweiſen ließ, ſo muß hier eine Einſchränkung gemacht werden: wir wiſſen nicht, ob die Hülle der Tabletten überhaupt zerſtört wurde, d. h. ob dem Körper die Möglichkeit gegeben war, das Prolan aus dem Darm zu reſorbieren. Da die Faeces aus äußeren Gründen weder auf ungelöſte Tabletten noch auf gonadotropes Hormon unterſucht werden konnten (wodurch man die Frage hätte löſen können), beweiſen die Verſuche eigentlich nur, daß die Verabreichung der betreffenden Prolantabletten keine weſentliche Vermehrung der Hormonausſcheidung zur Folge hatte — eine Feſtſtellung, die wenigſtens für die Herſteller von Intereſſe war.

Dieſem negativen Ergebnis der Harnunterſuchung entſprach auch der therapeutiſche Mißerfolg in einem Falle von rezidivierender glandulärer Hyperplaſie: Während einer Dauerblutung wurden innerhalb von 7 Tagen 30 Tabletten genommen. Die Blutung nahm

ein wenig an Stärke ab, doch förderte eine Abrasio, die am 16. Tag nach Beendigung der Prolankur erfolgte, reichlich hyperplaſtiſche Schleimhaut zutage — ein Zeichen dafür, daß der perſiſtente Follikel unbeeinflußt geblieben war.

II. Nach parenteraler Verabreichung iſt dagegen wiederholt die Wirkſamkeit des Prolan nachgewieſen worden; hier waren poſitive Ausſcheidungsergebniſſe zu erwarten.

Mitteilungen über die Höhe der Ausſcheidung von plazentarem gonadotropen Hormon liegen vor von Erhardt und Winkler ſowie von Zondek für die Frau, von Parkes und White, Lipſchütz und Zondek für Tiere. Zondek fand bei der Frau bei ſubkutan zugeführtem Prolan 5—10% im Harn wieder. Erhardt und Winkler konnten bis zu 20 Stunden nach der intravenöſen Injektion Prolan A und B im Harn nachweiſen, nach 48 Stunden nur noch Prolan A, nach 60 Stunden war der Harn frei von Prolan. Bei der Ratte fand Zondek 5% des ſubkutan zugeführten Prolans in 48 Stunden im Harn wieder, Parkes und White ungefähr ein Drittel bei intravenöſer Zufuhr beim Kaninchen. Lipſchütz wies nach 4 Stunden noch die Hälfte des intravenös injizierten Prolans im Blut nach beim Kaninchen, nach 8 Stunden etwa nur noch ein Viertel und nach 12 Stunden nur noch ein Achtel.

Für die eigenen Verſuche ſtanden uns Ampullen mit 2000 und 5000 RE Prolan zur Verfügung — Hormonmengen alſo, wie ſie bisher nicht im Handel ſind. Die Hormonlöſung wurde ſtets intramuskulär verabreicht. Außer ganz vorübergehenden Schmerzen an der Injektionsſtelle traten im Anſchluß an die Einſpritzung niemals Nebenerſcheinungen auf.

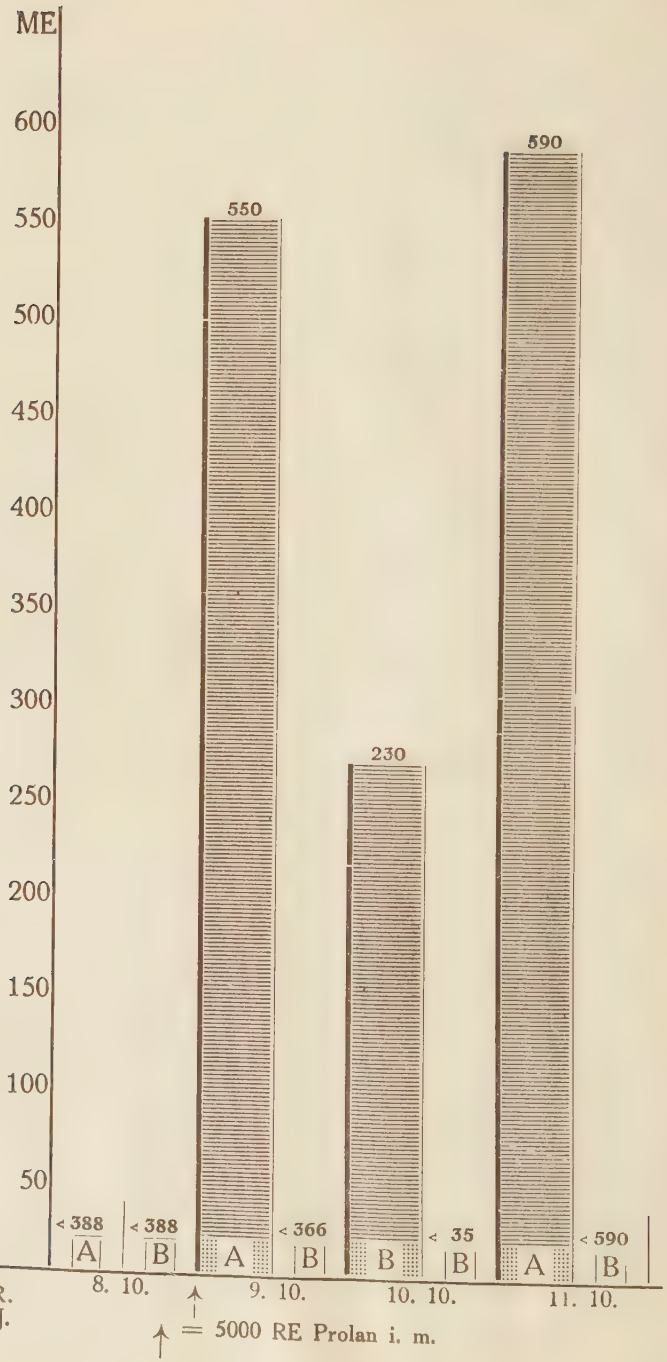
Da wir als Verſuchstiere Mäuſe verwendeten, die Stärke der Prolanpräparate aber in Ratteneinheiten angegeben war, mußten wir ſie an Mäuſen teſtieren. Wir erhielten folgende Werte: 1 Ampulle mit 5000 RE Prolan enthielt nach unſerer Teſtierung etwa 2500 ME Prolan A und 1000 ME Prolan B. 1 Ampulle mit 2000 RE Prolan 1000 ME Prolan A; Prolan B wurde bei den Ampullen mit 2000 RE nicht teſtiert. Das ſind Annäherungswerte, wie überhaupt betont werden muß, daß die Mengenbeſtimmung der gonado-

tropen Hormone im Tierverſuch niemals mit derſelben Genauigkeit vorgenommen werden kann wie z. B. die des Follikelhormons; die Gründe dafür ſind von D a m m dargelegt worden. Deshalb dürfen alle hier angegebenen Ziffern nur als grobe Annäherungswerte betrachtet werden.

Wir konnten in 7 Fällen die Prolanausſcheidung feſtſtellen; und zwar wurde immer eine Patientin mit normalem oder annähernd normalem Zyklus und eine andere mit Follikelperſiſtenz möglichſt gleichzeitig und mit denſelben Doſen behandelt, weil urſprünglich die Abſicht beſtand, die Unterſuchungen von E r h a r d t und W i n k l e r zu erweitern. E r h a r d t und W i n k l e r hatten deutliche Unterſchiede in der Hormonausſcheidung nach Schwangerenblutübertragung zwiſchen normalen Frauen und ſolchen mit Follikelperſiſtenz gefunden.

Aus den Kurven, die alle im gleichen Maßſtab gehalten ſind, geht die Höhe der ausgeſchiedenen Prolanmengen hervor. Verhältnismäßig häufig konnte die Hormonmenge nicht einmal annähernd genau beſtimmt werden; der vermutliche Wert liegt dann innerhalb des über der Kolonne jeweils angegebenen Spielraumes. Selbſtverſtändlich wurden die Hormonbeſtimmungen am Sammelharn vorgenommen; die angegebenen Zahlen betreffen alſo Tageswerte.

12. Fr. Ch. R., 34 Jahre, 1 Partus, 2 Aborte.
Regel: unregelmäßig, 4, 5, 6wöchentlich, 1—2 Tage, ſehr ſchwache Blutung.
Letzte Regel: 15.—17. 9. 36.
Erſte Regel nach Hormonbehandlung: 20.—21. 11. 36.
Klin. Diagnoſe: Kreuzſchmerzen unklarer Herkunft.
9. 10. 36 eine Prolaninjektion von 5000 RE.
Der Harn wurde vom 8.—12. 10. 36 unterſucht. Die größte Injektionsmenge war 5×0,2 ccm 10 fach konzentriert. Die Kurve verläuft ganz atypiſch, wie aus einem Vergleich mit den folgenden (2 u. 3) hervorgeht: Hohe Ausſcheidung gleich am erſten Tag nach der Injektion, geringe am zweiten, Wiederanſteigen am dritten Tag. Als Mangel muß betrachtet werden, daß der Vorverſuch nur am nativen und nicht am konzentrierten Harn angeſtellt wurde; es iſt durchaus möglich, daß der Harn ganz unabhängig von der Prolanbehandlung zeitweiſe vermehrte Mengen A-Hormon enthielt, denn die Zykluspauſen betrugen bei der Patientin bis zu

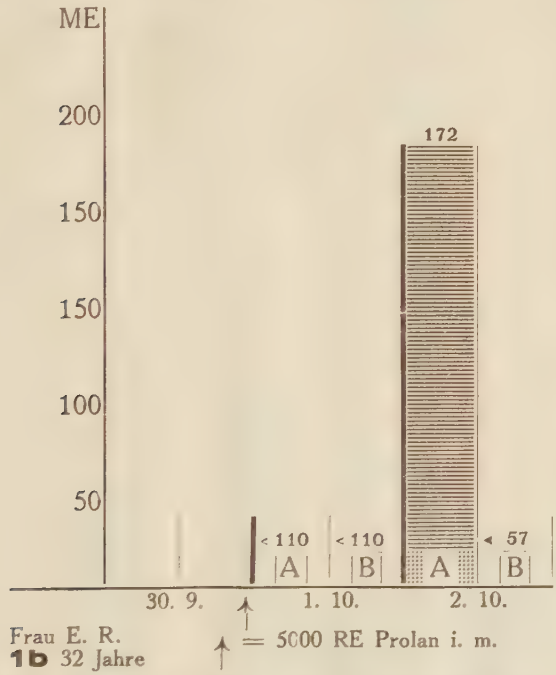


Frau C. R.
1a 34 J.

14

6 Wochen. Die Höhe der letzten Säule macht es wahrſcheinlich, daß auch noch an den folgenden Tagen Hormon nachweisbar geweſen wäre. Die Ausſcheidungswerte fallen ſo ſehr aus dem Rahmen der übrigen heraus, daß man nahezu mit Sicherheit auf das Vorliegen eines (unbekannten) Faktors ſchließen kann, der die Ergebniſſe ſtark beeinflußt. Eine junge Gravidität iſt auszuſchließen, da der weitere Verlauf beobachtet wurde.

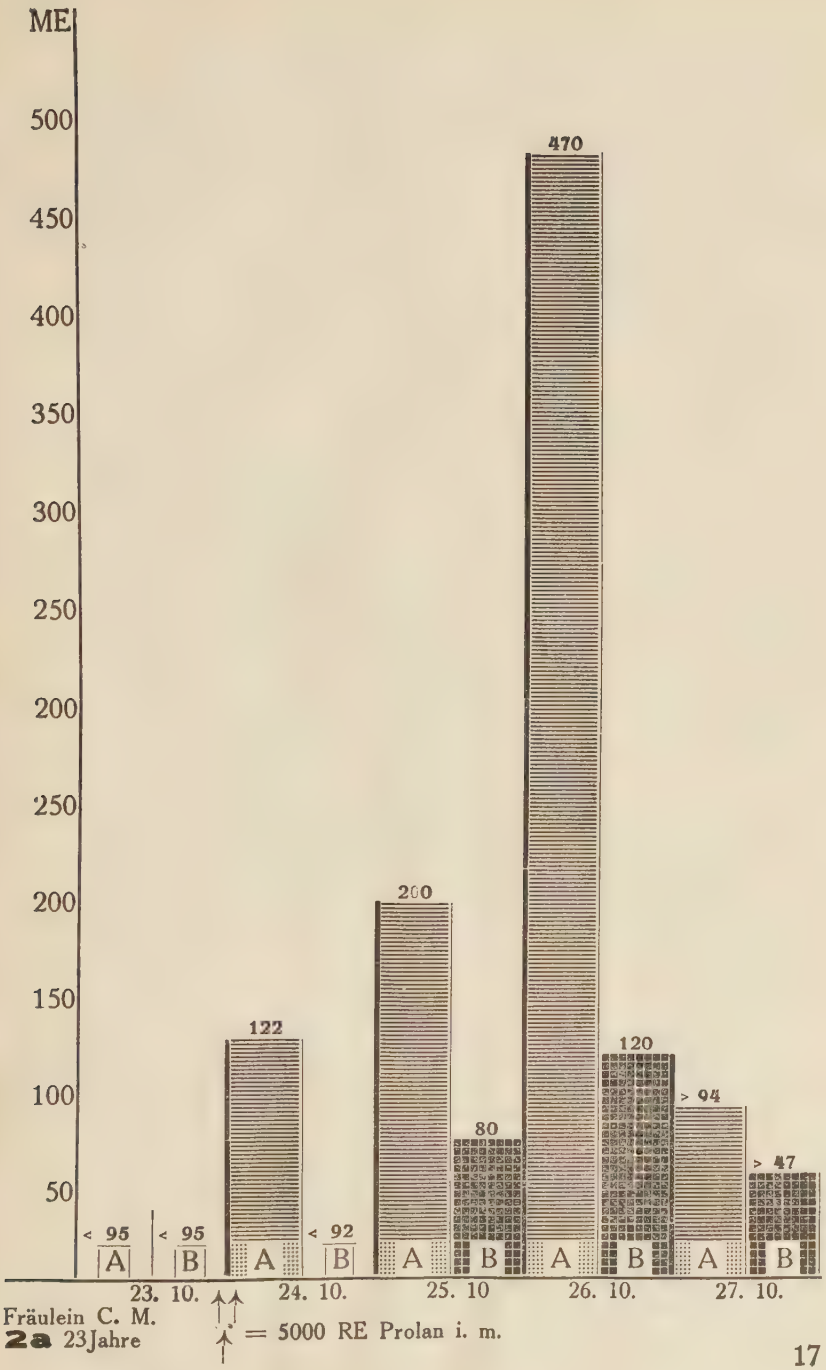
1b. Fr. E. R., 32 Jahre, 1 Partus, 1 Abort.
Regel: alle 4 Wochen, 3—5 Tage, mittelſtark; ſeit November 1935 unregelmäßig, Pauſen bis zu 8 Wochen und Blutungen bis zu 3 Wochen.
Jetzt: ſeit 3 Wochen Dauerblutung.
Klin. Diagnoſe: Follikelpersistenz mit glandulärer Hyperplasie.
1. 10. 36 eine Prolaninjektion von 5000 RE.



Der Harn wurde vom 1.—3. 10 unterſucht, die größte Injektionsmenge betrug 6×0,2 ccm, 10fach konzentriert. Ein Vorverſuch wurde nicht angeſtellt, außerdem iſt die Ausſcheidung nur 2 Tage

lang geprüft worden, eine Zeitſpanne, die nach den weiteren Erfahrungen als zu kurz bezeichnet werden muß. Im Gegenſatz zu Fall 1a iſt hier die Ausſcheidung auffallend gering; es wurde eine Geſamthormonmenge von ca. 172 ME A ausgeſchieden; B wurde (wie im Falle 1a) nicht nachgewieſen.

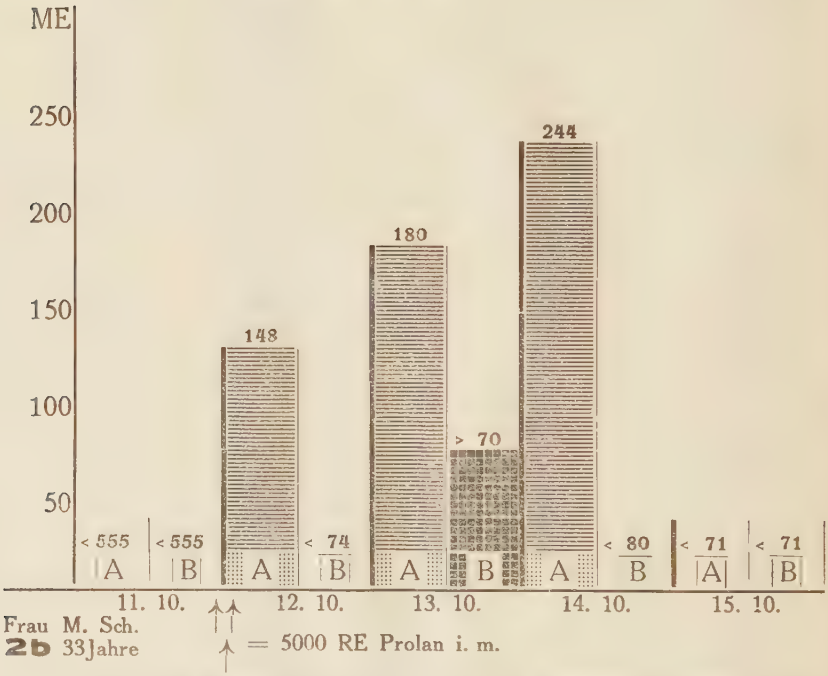
2a. Frl. C. M., 23 Jahre, kein Partus, kein Abort.
Regel: alle 4 Wochen, 7—8 Tage, ſehr ſtark.
Letzte Regel: 7.—14. 10. 36.
Klin. Diagnoſe: Hypoplaſtiſches Genitale.
24. 10. 36. 11 Uhr eine Prolaninjektion von 5000 RE.
20 Uhr, eine Prolaninjektion von 5000 RE.
Der Harn wurde vom 23.—28. 10. 36 unterſucht.
Größte Injektionsmenge 6×0,3 ccm, 10fach konzentriert. Die Geſamthormonausſcheidung: größer als 886 ME A und größer als 247 ME B.
Höchſtausſcheidung: am dritten Tag nach der Injektion.



Fräulein C. M.
2a 23Jahre

= 5000 RE Prolan i. m.

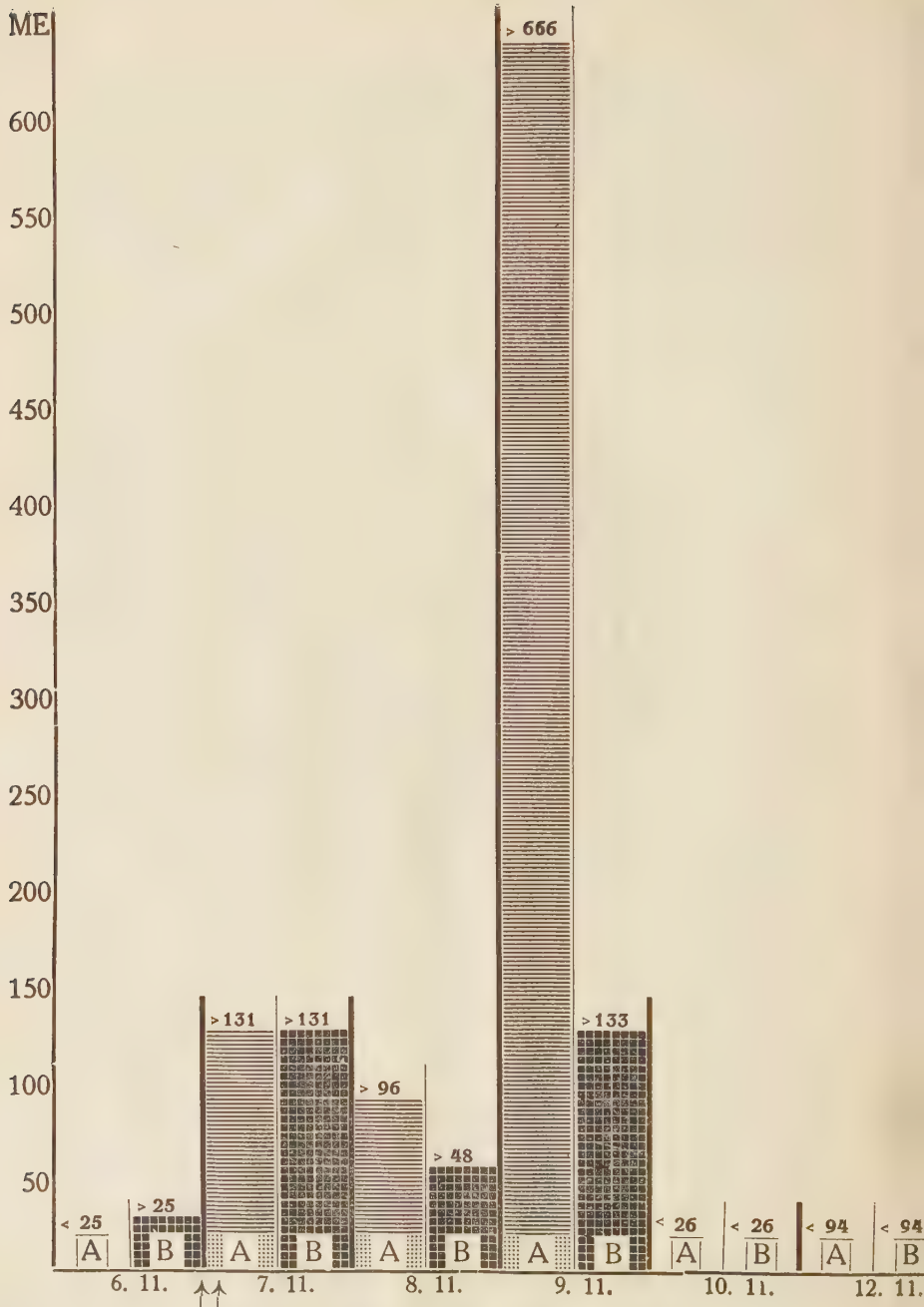
2b. Fr. M. Sch., 33 Jahre, 3 Partus, 2 Aborte.
Früher: Regel: alle 3 Wochen, 3—4 Tage, mittelſtark.
Jetzt: ſeit Ende September 36 Dauerblutung.
Klin. Diagnoſe: Abgelaufene glanduläre Hyperplaſie.
Mikrosk. Diagnoſe: Basalis mit dicht ſtehenden epithelreichen, aber nicht hyperplaſtiſchen Drüſen, keine ſicheren Sekretionszeichen.
11. 10. 36. 10 Uhr eine Prolaninjektion von 5000 RE.
19 Uhr eine Prolaninjektion von 5000 RE.



Der Harn wurde vom 11.—15. 10. 36 unterſucht, größte Injektionsmenge war 6×0,3 ccm, 15fach konzentriert. Die Geſamthormonausſcheidung: mehr als 572 ME A und mehr als 70 ME B. Größte Ausſcheidung für B am zweiten Tag, für A am dritten Tag nach den Injektionen.

2c. Fr. A. T., 39 Jahre, 2 Partus, kein Abort.
Früher: Regel: alle 4 Wochen, 2 Tage, mittelſtark.
Jetzt: Dauerblutung ſeit Juni 1936.
Klin. Diagnose vom 12. 11. 36: Glanduläre Hyperplaſie.
Mikrosk. Diagn.: Glanduläre Hyperplaſie, ganz beginnende Umwandlung in Sekretionsphaſe, Stroma ſtellenweiſe hypertrophiſch.

7. 11. 36. 14 Uhr eine Prolaninjektion von 5000 RE.
20 Uhr eine Prolaninjektion von 5000 RE.
Der Harn wurde unterſucht vom 6.—12. 11. 36, größte Injektionsmenge 6×0,3 ccm, 15fach konzentriert. Geſamthormonausſcheidung: mehr als 893 ME A und mehr als 312 ME B. Größte Ausſcheidung von A am dritten Tag nach den Injektionen. An der Ausſcheidungskurve dieſes Falles fällt folgendes auf: Schon vor der Injektion des Prolan ließ ſich gonadotropes Hormon im Harn nachweiſen, und zwar mehr als 25 ME B am Tag; dagegen entzog ſich das A dem Nachweis dadurch, daß bei den Verſuchstieren gleich eine Luteiniſierung der Follikel auftrat. Selbſtverſtändlich war es vorhanden; denn Follikel, die nicht unter dem Einfluß von A geſtanden haben, können auch nicht luteiniſiert werden. — Die Kurve iſt ſehr ungleichmäßig, was ſowohl ſchon auf die Ungenauigkeit der Teſtierungsmethoden wie auch auf die ungleichmäßige Ausſcheidung ſelbſt zurückgeführt werden muß. An keinem Tag wurde die Höchſtgrenze der Ausſcheidung ſicher erfaßt; weil die Teſtierung ſo lange Zeit (d. h. mehr als 5 Tage) erforderte, daß die Stammlöſung verdarb und ihr Hormongehalt merklich abnahm. Aber noch aus einem weiteren Grunde iſt die Angabe der tatſächlichen Ausſcheidungswerte unmöglich; denn da ſchon vor der Prolaninjektion gonadotropes Vorderlappenhormon ſich im Harn nachweiſen ließ, ſo kann man annehmen, daß es auch während der oder eines der folgenden Tage im Urin vorhanden war, und dann hat es ſich zu dem Prolan nicht nur addiert, ſondern durch Potenzierung der gleichzeitigen Wirkung von Prolan und HVL kann es zu ſcheinbar ſehr hohen Werten gekommen ſein, die den tatſächlich ausgeſchiedenen Prolanmengen gar nicht entſprechen.



Frau A. T.
2c 39 Jahre

3a. Fr. P. D., 44 Jahre, 2 Partus, 1 Abort.
Regel: alle 4 Wochen, 5 Tage, mittelstark.
Letzte Regel: 28. 12.—2. 1. 37.

Klin. Diagnoſe: Ca colli uteri Gr. II/III.
25. 1. 37. 10 Uhr eine Prolaninjektion von 2000 RE.
20 Uhr eine Prolaninjektion von 2000 RE.
26. 1. 37. 10 Uhr eine Prolaninjektion von 2000 RE.
20 Uhr, eine Prolaninjektion von 2000 RE.
27. 1. 37. 10 Uhr eine Prolaninjektion von 2000 RE.
20 Uhr eine Prolaninjektion von 2000 RE.
Der Harn wurde unterſucht vom 24.—30. 1. 37, die größte injizierte Menge betrug 6×0,3 ccm, 15fach konzentriert. Geſamthormonausſcheidung: mehr als 961 ME A und mehr als 93 ME B. Höchſtausſcheidung: dritter Tag nach dem Beginn der Injektionen.

3b. Fr. G. E., 54 Jahre, 1 Partus, kein Abort.
Früher: Regel: alle 4 Wochen, 8—10 Tage, ſehr ſtark, letzte zwei Jahre: Blutung etwas zu früh.
Jetzt: ſeit Anfang November 36 Dauerblutung.
Klin. Diagnoſe: Glanduläre Hyperplaſie und Corpuspolyp und Cervixpolyp.
Mikrosk. Diagn.: Corpuspolyp und Glanduläre Hyperplaſie ohne Umwandlung in Sekretionsphaſe, keine weſentliche Entzündung.
27. 11. 36. 10 Uhr eine Prolaninjektion von 2000 RE.
19 Uhr, eine Prolaninjektion von 2000 RE.
28. 11. 36. 10 Uhr eine Prolaninjektion von 2000 RE.
19 Uhr eine Prolaninjektion von 2000 RE.
29. 11. 36. 10 Uhr eine Prolaninjektion von 2000 RE.
19 Uhr: eine Prolaninjektion von 2000 RE.
Der Harn wurde unterſucht vom 26. 11.—3. 12. 36.
Größte Injektionsmenge 6×0,3 ccm, 15fach konzentriert. Geſamthormonmenge: mehr als 1042 ME A und mehr als 297 ME B. Größte Ausſcheidung: am zweiten Tag nach Beginn der Injektionen. Auch für dieſen Fall iſt in gewiſſem Sinne eine Einſchränkung zu machen, welche die für A angegebenen Werte betrifft: ſchon im Vorverſuch ließ ſich A feſtſtellen, wenn auch nur in geringen Mengen.

ME
300
250
200
150
100
50
320
270
220
107
90
90
77
65
60
40
> 9
< 9
< 74
< 28
A
B
26. 11.
27. 11.
28. 11.
29. 11.
30. 11.
1. 12.
2. 12.
Frau G. E.
3b 54 Jahre
= 2000 RE Prolan i. m.

Beſprechung der Ergebniſſe:

Vergleichen wir die ausgeſchiedenen Geſamtmengen, ſo iſt feſtzuſtellen, daß Fall 1a aus dem Rahmen herausfällt, was bei der Beſchreibung der einzelnen Fälle bereits angedeutet wurde. Da die Ausſcheidung hier die Einfuhr faſt erreichte, ſo iſt anzunehmen, daß irgend eine nicht entdeckte Quelle für Prolan A bzw. gonadotropes Hormon beſtand. Dieſer Fall muß alſo für die Beurteilung der Ergebniſſe ausfallen. Einer ähnlichen Einſchränkung bedarf es auch für Fall 1b, deſſen Ausſcheidungsmengen nicht lange genug verfolgt wurden.

Aus den übrigen Kurven laſſen ſich unter Berückſichtigung der geringen Zahl der Fälle und der Ungenauigkeit der Methode folgende Schlüſſe ziehen:

Von den durch Injektion zugeführten Prolan-A-Mengen wurden innerhalb der Beobachtungszeit etwa 10—20% im Harn ausgeſchieden. Die im Harn wiedergefundenen Prolan-B-Mengen ſchwanken ſehr ſtark; es beſtand kein einigermaßen gleichbleibendes Verhältnis zu den A-Werten. Die Geſamtausſcheidung war bei Frauen mit erhaltenem Zyklus annähernd die gleiche wie bei Frauen mit Follikelperſiſtenz. Doch iſt darauf hinzuweiſen, daß die bei den letzteren gefundenen Ausſcheidungswerte durch den ſchon *vor* der Prolaninjektion nachgewieſenen Hormongehalt des Harns beeinflußt worden ſind. Deshalb ſtehen die vorliegenden Unterſuchungen nicht ohne weiteres im Widerſpruch zu oben erwähnten Ergebniſſen von *Erhardt* und *Winkler*. — Die Ausſcheidung des Prolans zog ſich im allgemeinen über 4 Tage nach der Injektion hin.

Die höchſte Ausſcheidung fand ſich meiſt am dritten Tag nach der Injektion.

Als Schlußfolgerung ergibt ſich aus den mitgeteilten Ergebniſſen:

1. Der weibliche Körper wird mit Prolanmengen, die im Vergleich zu den bisher üblichen therapeutiſchen Doſen als hoch bezeichnet werden müſſen, ohne weiteres fertig; die injizierten Hormonmengen laufen nicht durch den Körper hindurch, um im Harn unverändert wieder zu erſcheinen, ſondern ſie

verſchwinden zum größten Teil — gleichgültig, ob der Körper ſie „braucht“ (wie bei der Follikelperſiſtenz) oder nicht (wie beim normalen Zyklus). Die Befürchtung, daß bei Verwendung ſog. hoher Doſen ein größerer Teil „ungenützt“ den Kreislauf verläßt, iſt alſo nicht gerechtfertigt.

2. Die Reſorption des Prolan aus wäßriger Flüſſigkeit erfolgt auffallend ſpät; ſie erreicht ihren Höhepunkt etwa am dritten Tag. Das muß bei der Behandlung in Rechnung geſtellt werden. Wenn es erlaubt iſt, aus den Hormonwerten im Harn auf diejenigen im Blut zu ſchließen, ſo geht aus den vorliegenden Unterſuchungen z. B. hervor, wie ſehr die intravenöſe Verabreichung von Hormonen, etwa in Form der Schwangerenblutübertragung, der intramuskulären dann überlegen ſein muß, ſobald es darauf ankommt, einen „Hormonſtoß“, d. h. eine plötzliche, wenn auch kurz dauernde Erhöhung des B-Hormonſpiegels im Blut zu erzielen, wie etwa bei der Behandlung der Follikelperſiſtenz.

Zuſammenfaſſung:

1. In 8 Fällen wurde die Ausſcheidung von gonadotropem Hormon im Harn nach peroraler Zufuhr hoher Doſen von Prolan in Form beſonders dragierter Tabletten unterſucht. Es ließ ſich mit den üblichen Methoden kein Hormon nachweiſen. Allerdings fehlt der Nachweis, daß das Horman aus den Dragées tatſächlich reſorbiert wurde.
2. In weiteren 7 Fällen wurde die Ausſcheidung von gonadotropem Hormon im Harn nach parenteraler Zufuhr von 5000—12 000 RE Prolan unterſucht. Die Ergebniſſe von 5 Fällen ſind verwertbar.
3. Es ergab ſich, daß etwa 10—20% der (in ein oder mehrmaliger Injektion) verabreichten Prolan-A-Mengen im Harn wieder erſchien. Die ausgeſchiedenen Prolan-B-Mengen waren ungleich groß, hielten ſich aber immer ſtark unterhalb des Prolan-A-Spiegels.
4. Die Prolanausſcheidung war in etwa 4 Tagen beendet; die größte Tagesausſcheidung ließ ſich meiſt am dritten Tag nach der Injektion feſtſtellen.

5. Die bei den Unterſuchungen verwendeten Prolandoſen, die über das übliche Maß der bisher verabreichten weit hinausgehen, werden vom Körper ebenſo gut „verarbeitet“ wie die kleinen Mengen; die Befürchtung, daß hohe Doſen den Körper unverändert und deshalb ungenützt durchlaufen, iſt alſo nicht gerechtfertigt. Die Verabreichung großer Doſen kann demnach dort, wo ſie notwendig iſt, nicht als unwirtſchaftlich abgelehnt werden.

Es iſt mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Siebke für die Überlaſſung des Themas zu danken. Ebenſo danke ich Herrn Dr. med. habil. W. Büttner für ſeine unermüdliche und freundliche Hilfe bei der Anfertigung dieſer Arbeit.

Literaturverzeichnis.

Büttner, W.: Die Wirkung des Follikelhormons und der gonadotropen Hormone bei der Frau in anatomiſcher und funktioneller Betrachtung. Arch. Gyn. 163, 1937.

Damm, P. N.: Menſtruationsſtörungen hormonalen Urſprungs. J. A. Barth, Leipzig 1936.

Davy u. Sevringhans: Völlige Erfaſſung der gonadotropen Subſtanz des Urins von Frauen. Proc. soc. exp. biol. a. medicine Bd. 30, S. 1422.

Erhardt: Deutſche Med. Wochenſchr. 1930 Nr. 11 u. 37. Arch. Gyn. 154. 293 (1933).

Fluhmann: Hyperplaſie des Endometriums und ihre Beziehungen zum Hypophyſenvorderlappen und zu den Ovarien. Ber. 20, 727.

Frank u. Salomon: Zyklen des gonadotropen Faktors in Blut und Harn bei der normal menſtruierenden Frau, Ber. 30, 321.

Hamburger, Chr.: Studien über gonadotrope Hormone aus der Hypophyſe und dem chorialen Gewebe. Acta path. et microbiol. scandinav., Suppl. 17, 1933.

Hamblen u. Roß: Amer. J. Obstr. 31, 14 1936.

Katzmann u. Doisy: Quantitative Methode zur Beſtimmung von Prolan. Proc. soc. of exper. biol. a medecin 30, 1188.

— Darſtellung des Prolans, Ber. 25, 648.

Lipſchütz: Das Los der gonadotropen Hormone im Blut, Ber. 32, 472.

Marshall: Die gonadotropen Hormone. Ber. 26, 318.

Massao Ito: Über das gonadotrope Hormon aus Schwangerenharn. Zbl. Gyn. 375, 1936.

Parkes u. White: J. of Physiol. 79, 226 (1933).

Trettenero: Riv. ital. ginec. 19, 380, 1936.

Zondek, B.: Ausſcheidung des Hypophyſenvorderlappenhormons A im Zyklus. Ber. 21. 764.

— Weitere Unterſuchungen zur Darſtellung, Biologie u. Klinik des Hypophyſenvorderlappenhormons. Zbl. Gyn. 834, 1929.

— Hormone des Ovariums und des Hypophyſenvorderlappens. 2. Aufl. Springer, Wien 1935.

Lebenslauf.

Am 21. 6. 1912 wurde ich in Köln als Tochter der Eheleute Joſeph Millard und Maria, geb. Kröll, geboren. Ich beſuchte die realgymnaſiale Studienanſtalt in Neuß, wo ich Oſtern 1932 die Reifeprüfung beſtand. Meine vorkliniſchen Studien machte ich in Köln und Bonn. Die ärztliche Vorprüfung beſtand ich 1934 in Bonn. Nachdem ich meine kliniſchen Studien in Würzburg und Bonn machte, beſtand ich Dezember 1937 das ärztliche Staatsexamen in Bonn mit gut.